

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2000273039
PUBLICATION DATE : 03-10-00

APPLICATION DATE : 19-01-00
APPLICATION NUMBER : 2000010452

APPLICANT : TAISHO PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : ISHII KUNIYAKI;

INT.CL. : A61K 9/20 A61K 47/10 A61K 47/26 A61K 47/36 A61K 47/38

TITLE : COMPOSITION DISINTEGRABLE IN ORAL CAVITY

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition capable of rapidly disintegrating in an oral cavity and having a practically sufficient strength in production and distribution processes by including mannitol, a disintegrating agent, celluloses, a lubricant, etc.

SOLUTION: This composition is obtained by including (A) mannitol, (B) a disintegrating agent, e.g. crospovidone or croscarmellose sodium, (C) celluloses (e.g. a powdery cellulose or a crystalline cellulose), (D) a lubricant (e.g. magnesium stearate, a sugar ester or talc) and (E) (i) starches (e.g. a partially pregelatinized starch or corn starch) and/or (ii) lactose. In the above composition, when the ingredient (i) is used, the mass ratio of the ingredient A to the ingredient (i) is preferably (10:1) to (1:1). When the ingredient (ii) is used, the mass ratio of the ingredient A to the ingredient (ii) is preferably (10:1) to (1:10). Furthermore, an active ingredient such as a restoring agent for gastric mucous membranes or a gastric acid secretion inhibitor can preferably be contained in an amount of 0.001-70 mass %.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-273039

(P2000-273039A)

(43) 公開日 平成12年10月3日 (2000.10.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	マーク(参考)
A 61 K 9/20		A 61 K 9/20	
47/10		47/10	
47/26		47/26	
47/36		47/36	
47/38		47/38	

審査請求 未請求 請求項の数7 O.L (全5頁)

(21) 出願番号	特願2000-10452(P2000-10452)
(22) 出願日	平成12年1月19日 (2000.1.19)
(31) 優先権主張番号	特願平11-12081
(32) 優先日	平成11年1月20日 (1999.1.20)
(33) 優先権主張国	日本 (JP)

(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(72) 発明者	山田 良太 東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正 製薬株式会社内
(72) 発明者	石井 邦明 東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正 製薬株式会社内
(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊性組成物

(57) 【要約】

【課題】 口腔内において速やかに崩壊し、かつ製造工程及び流通過程において実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物を提供すること。

【解決手段】 マンニトール、崩壊剤、セルロース類、滑沢剤、並びにデンプン類及び乳糖の少なくとも1種を含有する口腔内で速やかに崩壊し、実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】マンニトール、崩壊剤、セルロース類、滑沢剤、並びにデンプン類及び乳糖の少なくとも1種を含有する口腔内で速やかに崩壊し、実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物。

【請求項2】更に、結合剤を含有する請求項1記載の口腔内崩壊性組成物。

【請求項3】崩壊剤がクロスボビドン又はクロスカルメロースナトリウムである請求項1又は2記載の口腔内崩壊性組成物。

【請求項4】マンニトールとデンプン類の質量比が10:1～1:1である請求項1～3のいずれか記載の口腔内崩壊性組成物。

【請求項5】マンニトールと乳糖の質量比が10:1～1:10である請求項1～3のいずれか記載の口腔内崩壊性組成物。

【請求項6】有効成分を含有する請求項1～5のいずれか記載の口腔内崩壊性組成物。

【請求項7】圧縮成型してなる請求項1～6のいずれか記載の口腔内崩壊性組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、口腔内で速やかに崩壊し、かつ、製造工程、流通過程及び保存時に実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物、及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品分野等における経口用固形製剤の従来の剤形としては、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、チュアブル錠、顆粒剤、散剤などが知られているが、高齢者、小児や嚥下困難な患者に対しては、必ずしも服用のし易い剤形とは言えず、改善の検討が進められている。

【0003】例えば、凍結乾燥法を利用した口腔内溶解型製剤の他に、特開平5-271054号公報、WO93/15724号公報、特開平6-218028号公報、特開平8-19589号公報等に記載の口腔内崩壊性錠が知られている。しかしながら、凍結乾燥法を利用した口腔内溶解型製剤は急速な崩壊性を有するが、錠剤硬度の測定が不可能なほど脆いといった欠点がある。また、各公報に記載の口腔内崩壊性錠は、一種の湿製錠剤を製造しその後乾燥する方法であり、得られた製剤は適度の空隙率を有する多孔性の錠剤となり、軟らかくて崩壊性に優れているものの、湿润粉体は流動性が悪く、充填、圧縮すると充填ばらつきが大きく、打錠機と粉体との付着を生じやすい。この問題を解決するための方法としては特殊な充填・成型機が必要となる。また、特表平6-502194号公報には、①被覆及び/または非被覆された薬物、②崩壊剤、③水と接触して高粘度を生じない膨張剤または可溶剤を圧縮成型した口腔内崩壊錠が

記載されている。しかし本公報記載の方法では、味の良い可溶剤としてのマンニトールやキシリトールのような糖類を用いると圧縮成型時に打錠障害があり作業適性が悪いものや口腔内で崩壊するのに時間がかかるものがある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、口腔内で速やかに崩壊し、かつ製造工程及び流通過程において実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の問題点を解決すべく鋭意検討した結果、マンニトールをベースとし、崩壊剤、セルロース類、滑沢剤、並びにデンプン類及び乳糖の少なくとも一種を含有したものを作成することにより、口腔内で速やかに崩壊し、かつ、製造工程及び流通過程において実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物が得られることを見だし、本発明を完成させた。

20 【0006】即ち、本発明は、マンニトール、崩壊剤、セルロース類、滑沢剤、並びにデンプン類及び乳糖の少なくとも1種を含有する口腔内で速やかに崩壊し、実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明において、口腔内で速やかに崩壊するとは、水を用いないで服用した際に口腔内において60秒以内に組成物全量が細かく崩壊・分散することをいう。

30 【0008】本発明に用いられる崩壊剤としては、カルメロース、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロビルセルロースを挙げることができ、好ましくはクロスボビドン、クロスカルメロースナトリウムである。これらの成分は1種又は2種以上を用いることができる。セルロース類としては、粉末セルロース、結晶セルロース等を挙げることができ、少なくとも1種を用いることができる。結合剤としては、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ブルラン等が挙げられ、1種又は2種以上を用いることができる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シュガーエステル、タルク、硬化油、ポリエチレングリコール等を挙げることができ1種又は2種以上用いることができる。デンプン類としては、部分 α 化デンプン、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コメデンプン、コムギデンプン、デキストリンなどを挙げることができ1種又は2種以上用いることができる。

40 【0009】本発明においては、デンプン類、乳糖は圧縮成型時における障害を低減する効果があることからこれららの成分とマンニトールとの配合比は重要である。テ

3
ンブン類を用いる場合には、マンニトールとデンブン類の質量比は10:1~1:1の範囲が適当であるが、好ましくは4:1~7:5である。乳糖を用いる場合には、マンニトールと乳糖の質量比は10:1~1:10の範囲が適当であるが、好ましくは4:1~1:1である。また、組成物全量に対する各成分の配合比に関しては、結合剤では組成物全量に対して0~10質量%の範囲で用いることができる。滑沢剤では、通常、組成物全量に対して、微量~2質量%の範囲が用いられるが、本発明においては、効果を損なわない範囲で圧縮成型障害を緩和するために、2質量%を越えて添加することも可能である。

【0010】本発明に適用される有効成分は、医薬品又は食品分野で用いられるものであればいずれであってもよい。例えば、胃粘膜修復剤、H₂受容体拮抗薬、胃酸分泌抑制薬、解熱鎮痛剤、抗生剤、ビタミン剤、抗ヒスタミン剤、催眠鎮静剤・抗不安剤、高脂血症用剤、糖尿病用剤、利尿剤、不整脈用剤、アレルギー用剤、前立腺用剤等を挙げることができ、1種又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0011】また、有効成分の性状は、粉末状、結晶状、油状、溶液状などいずれでもよく、また水溶性はもちろんのこと、難水溶性の有効成分（水に対する溶解度0.1mg/ml未満）にも適用できる。更に、微粉化した有効成分（平均粒子径20μm未満）への適用も可能である。

【0012】有効成分の配合量は、配合目的及びその物理化学的性質によるが組成物全量に対して、通常0.01~70質量%、好ましくは0.1~50質量%、更に好ましくは0.1~20質量%程度である。

【0013】また、本発明の効果を損なわない範囲で、徐放性基剤、香料、甘味料、着色剤等を添加することができる。

【0014】本発明の口腔内崩壊性組成物は、錠剤等の固体剤を製造する通常の製造設備が使用可能で、乾燥状態で圧縮成型して製造する。例えば①全ての配合成分を混合し、圧縮成型する直打法、②全て若しくは一部の配合成分を乾式造粒して得た造粒物に、残りの成分を加えて混合後、圧縮成型する方法、③配合成分の一部を湿式造粒し乾燥して得た造粒物に、残りの成分を加えて混合後、圧縮成型する方法、④滑沢剤を除く配合成分を湿式造粒し乾燥して得た造粒物に、滑沢剤を加えて混合後、圧縮成型する方法等を挙げることができる。造粒法は、湿式造粒法が好ましく、具体的には流動層造粒機、転動攪拌造粒機等を用いることができる。また、造粒時に使用できる溶媒としては、水、アルコール、含水アルコール等を挙げることができ、そのまま、あるいはこれらに結合剤を含有させて用いることができる。

【0015】本発明で得られる口腔内崩壊性組成物の形状は、通常円形であるが、三角形等の異形でもよく、表

面にフィルムコーティングや糖衣を施すこともできる。【0016】また、本発明は、実用上十分な強度を有することを特徴としている。ここで云う実用上十分な強度とは、PTP包装に適用可能な強度であり、配送や携帯にも充分耐えうるものといい、強度の目安としては、例えば錠剤の場合には硬度を指標として用いることができる。その硬度は、錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば直径約8.0mm以下の場合には、10N以上、直径12.0mmを越える場合は20N以上が好ましい。

【0017】

【発明の効果】口腔内において速やかに崩壊し、かつ製造工程及び流通過程において実用上十分な強度を有する口腔内崩壊性組成物、及びその製造方法を提供することが可能となった。

【0018】

【実施例】以下に実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

【0019】実施例1

20 マンニトール277g、乳糖81g、結晶セルロース200g、クロスボビドン50gを秤り、これにステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0020】実施例2

マンニトール277g、乳糖81g、トウモロコシデンプン59g、部分α化デンプン59g、結晶セルロース90g、クロスカルメロースナトリウム30gを混合して、バーチカルグラニュレーター（パウレック社製）で水を用いて造粒した後、流動層造粒機（大川原社製）で乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）を用い圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0021】実施例3

マンニトール385g、乳糖170g、結晶セルロース108g、クロスボビドン36gを混合して、流動層造粒機（大川原社製）で7%ヒドロキシプロビルセルロース（HPC-L）アルコール溶液を用いてHPC-Lが、仕込み全量に対して1質量%になるまで造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムと硬化油の混合物（質量比1:2）を組成物全量に対して2質量%になるように加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0022】実施例4

マンニトール385g、乳糖170g、結晶セルロース108g、クロスボビドン36gを混合して、流動層造粒機（大川原社製）で7%HPC-Lの水/アルコール

(質量比1:1)溶液を用いてHPC-Lが仕込み全量に対して3質量%になるまで造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して0.5質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0023】実施例5

微粉化したソファルコン(平均粒子径10μm)60g、マンニトール325g、乳糖170g、結晶セルロース108g、クロスボビドン36gを混合して、流動層造粒機(大川原社製)で7%HPC-Lのアルコール溶液を用いてHPC-Lが仕込み全量に対して、2質量%になるまで造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して2質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0024】実施例6

マンニトール277g、乳糖81g、トウモロコシデンブン59g、部分α化デンブン59g、結晶セルロース72g、クロスカルメロースナトリウム30gを混合して、転動流動造粒機(不二パウダル社製)で7%HPC-Lの水/アルコール(質量比1:1)溶液を用いてHPC-Lが仕込み全量に対して3質量%になるまで造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムとステアリン酸カルシウムの混合物(質量比1:1)を組成物全量に対して1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0025】実施例7

イブプロフェン40g、マンニトール247g、乳糖71g、トウモロコシデンブン59g、部分α化デンブン59g、結晶セルロース72g、クロスカルメロースナトリウム30gを混合して、転動流動造粒機(不二パウダル社製)で7%HPC-Lの水/アルコール(質量比1:1)溶液を用いてHPC-Lが仕込み全量に対して3質量%になるまで造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムとステアリン酸カルシウムの混合物(質量比1:1)を組成物全量に対して0.75質量%、メントールを0.1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0026】実施例8

微粉化したソファルコン(平均粒子径10μm)60g、マンニトール325gを混合して、流動層造粒機(大川原社製)で7%HPC-Lのアルコール溶液を用いてHPC-Lが仕込み全量に対して2質量%になるまで造粒した後乾燥し、直打用乳糖170g、結晶セルロース108g、クロスボビドン36gを混合し、ステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して2質量%を加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所)を用い、圧縮

成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0027】実施例9

イブプロフェン40g、結晶セルロース72gを混合して、転動造粒機(不二パウダル社製)で7%7%HPC-Lの水/アルコール(質量比1:1)溶液を用いてHPC-Lが仕込み全量の3質量%になるまで造粒した後乾燥し、直打用乳糖71g、トウモロコシデンブン59g、クロスボビドン59g、マンニトール270gを加え、ステアリン酸マグネシウムとステアリン酸カルシウムの混合物(質量比1:1)を組成物全量に対して0.75質量%、メントールを0.1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0028】比較例1

微粉化したソファルコン(平均粒子径10μm)30g、マンニトール337g、乳糖81g、トウモロコシデンブン118g、カルメロース30gを混合して、流動層造粒機(大川原社製)で水/アルコール(質量比1:1)溶液を用いて造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して2質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0029】比較例2

砂糖277g、乳糖81g、結晶セルロース70g、カルメロースカルシウム30gを混合して、転動流動造粒機(不二パウダル社製)で水/アルコール(質量比1:1)溶液を用いて造粒した後乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを組成物全量に対して1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0030】比較例3

キシリトール355g、トウモロコシデンブン81g、結晶セルロース70g、クロスボビドン26g、軽質無水ケイ酸24gを混合して、流動層造粒機(大川原社製)で水/アルコール(質量比1:1)溶液を用いて造粒した後乾燥し、ステアリン酸カルシウムを組成物全量に対して1質量%になるように加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)を用い、圧縮成型し、1錠質量280mg、直径9mmの錠剤を得た。

【0031】試験例

実施例及び比較例で得られた口腔内崩壊性組成物について下記の試験を行った。

1. 硬度試験

錠剤硬度計(シュロイニゲル社製)を用いて測定した。測定は3~5回行い、その平均値を算出した。

2. 口腔内崩壊試験

健康な成人男子の口腔内に組成物を水なし（水分を口に含まず）で含ませ、組成物が口腔内の唾液のみで完全に崩壊、分散するまでの時間を測定した。

【0032】試験結果

結果を表1に示した。表1から実施例1～9の組成物は、いずれも圧縮成型時の障害（杵、臼への付着や、きしみ）がなく良好に圧縮成型できた。また、口腔内崩壊試験での崩壊時間はいずれも、60秒以内であった。ま*

*た、硬度は30N以上であった。一方、比較例においては、比較例1は、圧縮成型時に充分な機械的な強度が得られなかった。比較例2は、圧縮成型時の障害は認められなかつたが、口腔内崩壊試験において60秒を越えても崩壊しなかつた。比較例3は、圧縮成型できなかつた。

【0033】

【表1】試験結果

	圧縮成型 の状況	口腔内 崩壊時間 (秒)	硬度 (N)
実施例 1	良好	23	50
実施例 2	良好	32	50
実施例 3	良好	27	50
実施例 4	良好	27	60
実施例 5	良好	28	50
実施例 6	良好	30	40
実施例 7	良好	36	40
実施例 8	良好	24	50
実施例 9	良好	25	50
比較例 1	不良	—	—
比較例 2	良好	*1	40
比較例 3	*2	—	—

*1：60秒を越えても崩壊しなかつた。

*2：圧縮成型できなかつた。